



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 100 20 899 A 1

⑥1 Int. Cl. 7:
C 07 D 493/04
C 07 D 498/04
C 07 D 417/06
C 07 D 413/06
A 61 K 31/33

②1 Aktenzeichen: 100 20 899.1
②2 Anmeldetag: 20. 4. 2000
④3 Offenlegungstag: 25. 10. 2001

DE 100 20 899 A 1

⑦1 Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:
Schwede, Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Klar,
Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Skuballa, Werner, Dr.,
13465 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540
Hohen Neuendorf, DE; Hoffmann, Jens, Dr., 16567
Mühlenbeck, DE; Lichtner, Rosemarie, Dr., 10823
Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

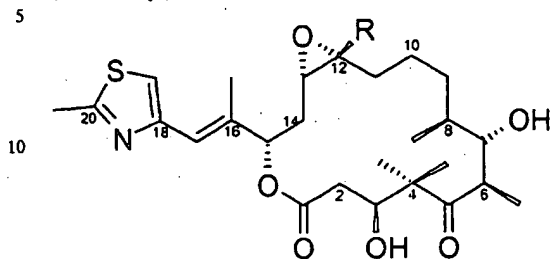
⑤4 9-Oxa-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten

⑤7 Die vorliegende Erfindung beschreibt neue Epothilon-Derivate, die durch ein Sauerstoffatom in der Position 9 des Epothilon-Grundgerüsts gekennzeichnet sind. Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

DE 100 20 899 A 1

Beschreibung

[0001] Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R = CH₃)

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzellen sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z. B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

[0002] Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642–9647 beschrieben sind, erfolgen.

[0003] Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544 beschrieben.

[0004] Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt. Auch Epothilon C und D (Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 12 und 13: Epothilon C = Desoxyepothilon A; Epothilon D = Desoxyepothilon B) sind als mögliche Ausgangsprodukte hierfür beschrieben.

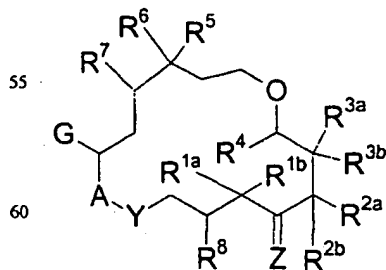
[0005] Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268–272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

[0006] Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

[0007] Epothilon-Derivate, z. T. auch Epothilon C und D, sind des weiteren in den Patentanmeldungen WO 99/07692, WO 99/02514, WO 99/01124, WO 99/67252, WO 98/25929, WO 97/19086, WO 98/38192, WO 99/22461 und WO 99/58534 beschrieben.

[0008] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

[0009] Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -

$(CH_2)_m$ -Gruppe mit $m = 1, 2, 3, 4$ oder 5 , oder eine $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q$ -Gruppe,
 R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, $-(CH_2)_r-C \equiv C-(CH_2)_p-R^9$, -
 $(CH_2)_r-C \equiv C-(CH_2)_p-R^9$,
 r gleich 0 bis 4 ,
 p gleich 0 bis 3 ,
 R^9 Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, C_1-C_{10} -Acyl, oder, falls $p > 0$ ist, auch eine Gruppe OR^{10} ,
 R^{10} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^{10} ,
 R^{3a} Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl,
 R^{3b} OH, OPG^3 ,
 R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl
 R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, Halogen, Cyano, $(CH_2)_s-T$, wobei s für $1, 2, 3$ oder 4 ,
 T für OR^{11} oder Hal,
 R^{11} für Wasserstoff oder PG^{11} stehen,
 R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,
 G eine Gruppe



ein bi- oder tricyclischer Arylrest,
 R^{12} Wasserstoff, Halogen, CN, C_1-C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,
 X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{13} , eine C_2-C_{10} -Alkylen- α, ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^{14} oder eine Gruppierung $CR^{15}R^{16}$,
 wobei
 R^{13} für einen C_1-C_{20} -Alkylrest,
 R^{14} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^{14} ,
 R^{15}, R^{16} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20} -Aralkylrest stehen,
 $A-Y$ eine Gruppe $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(=O)$, $NR^{17}-C(=O)$, $NR^{17}-SO_2$,
 R^{17} Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl,
 Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{18} ,
 wobei
 R^{18} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^{18} ist,
 R^8 OH oder OPG^8
 Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom bedeutet
 ausgenommen derjenigen Verbindungen, in denen R^{2a} Wasserstoff ist und R^{2b} Wasserstoff, Alkyl oder Aryl und gleichzeitig
 R^3 Wasserstoff, Alkyl oder Aryl und gleichzeitig
 $A-Y$ eine Gruppierung $O-C(=O)$, $O-CH_2$ oder $NR^{17}-C(=O)$ und gleichzeitig
 G einen bi- oder tricyclischen Arylrest oder eine Gruppierung $X=(CR^{12})_n$ bedeuten, wobei alle anderen Reste die angegebenen Bedeutungen haben können.
 [0010] Durch den Disclaimer werden die in der WO 99/02514 beanspruchten Verbindungen ausgeschlossen.
 [0011] Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:
 $(4S, 7R, 8S, 9R, 13(Z), 16S(Z))$ -4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 $(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12R, 16R)$ -7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 $(4S, 7R, 8S, 9R, 13(Z), 16S(Z))$ -4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 $(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12R, 16R)$ -7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 $(4S, 7R, 8S, 9R, 13(Z), 16S(Z))$ -4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 $(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12R, 16R)$ -7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 $(4S, 7R, 8S, 9R, 13(Z), 16S(Z))$ -4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 $(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12R, 16R)$ -7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 $(4S, 7R, 8S, 9R, 13(Z), 16S(Z))$ -4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 $(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12R, 16R)$ -7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 $(4S, 7R, 8S, 9R, 13(Z), 16S(Z))$ -4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 $(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12R, 16R)$ -7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 40 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 45 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 50 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 55 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 60 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 65 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	5
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	10
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	15
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	20
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	25
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	30
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	35
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	40
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	45
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	50
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion	55
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	60
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	65
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion	

- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-
10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethe-
nyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-
1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-
(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7,9,13-trimethyl-
5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-
(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazo-
lyl)ethenyl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethe-
nyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-
(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-
(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-7,9,13-trime-
thyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-
(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-
aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethe-
nyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-
1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-
(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-
1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16 R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-
1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 40 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-
5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tet-
ramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 45 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-
10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-
50 10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-
5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 55 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tet-
ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-
(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 60 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-
en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-
(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-
65 yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazoly(ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

[illegible]

- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(11-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetra-
15 methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-
(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-
(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tet-
25 ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-
tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetrame-
thyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-
yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
35 8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-
10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
40 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tet-
ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetrame-
thyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-
45 tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetrame-
thyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-
yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
50 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-
8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-
10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-
55 8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tet-
ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetrame-
thyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
60 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-
tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetrame-
thyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-
65 yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-
(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-

oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	5
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	10
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	15
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	20
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	25
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion	30
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion	35
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	40
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	45
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion	50
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	55
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	60
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion	65
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tet-	

- ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 40 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 45 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 50 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 55 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,10-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 60 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,10-

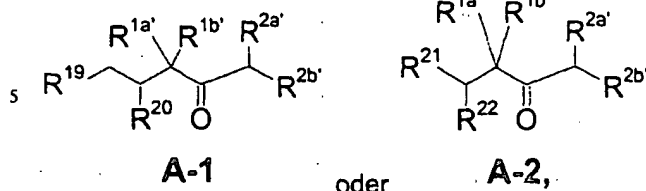
dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)enyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-	5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
--	---

- 5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
5 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
15 ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-
oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
20 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-
oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
25 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
30 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-
methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-
35 tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-
methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tet-
ramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
40 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-
tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-
methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-
45 methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-
aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethy-
len-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
50 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethy-
len-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-
aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-
55 10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethy-
len-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-
tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
60 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-
methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-
65 tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-
methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-

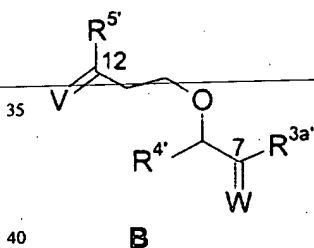


60

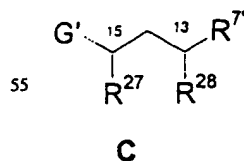
65



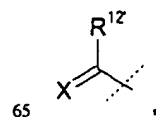
- 10 worin
 $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ die bereits für R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und
 R^{19} $\text{CH}_2\text{OR}^{19a}$, $\text{CH}_2\text{-Hal}$, CHO , $\text{CO}_2\text{R}^{19b}$, COHal ,
 R^{20} Wasserstoff, OR^{20a} , Hal , $\text{OSO}_2\text{R}^{20b}$,
 R^{19a} , R^{20a} Wasserstoff, $\text{SO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-Aralkyl}$ oder gemeinsam eine $-(\text{CH}_2)_o$ -Gruppe oder gemeinsam eine
15 $\text{CR}^{23a}\text{R}^{23b}$ -Gruppe,
 R^{19b} , R^{20b} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$, Aryl , $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Aralkyl}$,
 R^{23a} , R^{23b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, Aryl , $\text{C}_7\text{-C}_{20}\text{-Aralkyl}$, oder gemeinsam eine $-(\text{CH}_2)_q$ -Gruppe,
o 2 bis 4,
20 q 3 bis 6,
 R^{21} Wasserstoff,
 R^{22} Hydroxyl, oder
 R^{21} , R^{22} gemeinsam ein Sauerstoffatom, oder eine $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkylen-}\alpha,\omega\text{-dioxygruppe}$, die geradkettig oder verzweigt
sein kann,
25 R^{21} , R^{22} jeweils eine $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkoxygruppe}$,
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
freie Hydroxylgruppen in R^{19} , R^{20} und R^{22} verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A-1 bzw A-2 ketalisiert, in
einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A-1 bzw A-2 in deren Salze mit Basen überführt
sein können.
30 **[0013]** B steht für ein $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ -Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



- worin
 $R^{3a'}$, $R^{4'}$ und R^5 die bereits für R^{3a} , R^4 und R^5 (außer $R^5 = \text{Hal}$, CN) genannten Bedeutungen haben, und
V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkylen-}\alpha,\omega\text{-dioxygruppe}$, die geradkettig oder ver-
45 zweigt sein kann oder H/OR^{24} ,
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{25} , eine $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkylen-}\alpha,\omega\text{-dioxygruppe}$, die geradkettig oder ver-
zweigt sein kann oder H/OR^{26} ,
 R^{24} , R^{26} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^{24} ,
 R^{23} , R^{25} unabhängig voneinander $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$,
50 bedeuten.
C steht für ein $\text{C}_{13}\text{-C}_{16}$ -Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



- worin
60 G' eine Gruppe



ein bi- oder tricyclischer Arylrest,
 R^{12} die bereits in der allgemeinen Formel I für R^{12} genannte Bedeutung hat und

R⁷ ein Wasserstoffatom,
 R²⁷ Halogen, N₃, NHR²⁹, eine Hydroxygruppe, eine geschützte Hydroxygruppe O-PG²⁷, eine geschützte Aminogruppe NR²⁹PG²⁷, eine C₁-C₁₀-Alkylsulfonyloxygruppe, die gegebenenfalls perfluoriert sein kann, eine gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Chlor oder Brom substituierte Benzoyloxy-Gruppe, eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe, eine NR²⁹C(=O)CH₃-Gruppe, eine CH₂-C(=O)-CH₃-Gruppe,

R²⁸ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG²⁸, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),

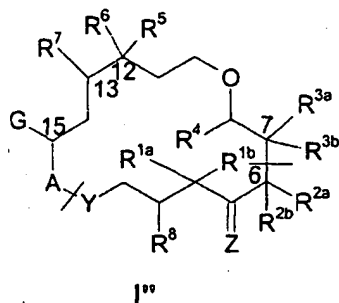
X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR¹⁴ oder eine Gruppierung CR¹⁵R¹⁶,
 wobei

R¹³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R¹⁴ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹⁴,

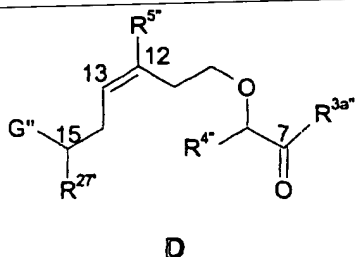
R¹⁵, R¹⁶ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest stehen, bedeuten.

[0014] Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate, in denen R⁵ gleich Halogen oder Cyano ist, basiert auf der Verknüpfung zweier Teilfragmente A und D. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I" angedeutet.



[0015] A entspricht hierbei dem bereits beschriebenen C₁-C₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A-1 oder A-2.

[0016] D steht für ein C₇-C₁₅-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



worin

R⁵ für Halogen oder Cyano steht und R^{3a}, R⁴, R²⁷ und G" die bereits für R^{3a}, R⁴, R²⁷ und G genannten Bedeutungen haben.

[0017] Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁹, R¹², R¹³, R¹³, R¹⁵, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁶, R^{19b}, R^{20b}, R²³, R²⁵ sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl. Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁹, R¹², R¹³, R¹³, R¹⁵, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁶, R^{19b}, R^{20b}, R²³, R^{23a}, R^{23b}, R²⁵ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

[0018] Als Arylreste R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁹, R¹², R¹⁵, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁶, R^{19b}, R^{20b}, R^{23a}, R^{23b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

[0019] Als bi- und tricyclische Arylreste G kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Naphthyl, Anthryl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazinyl, Benzofuran, Indolyl, Indazolyl, Chinoxalinyl, Tetrahydroisochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Thienopyridinyl, Pyridopyridinyl, Benzopyrazolyl, Benzotriazolyl, Dihydroindolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

[0020] Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁹, R¹², R¹⁵, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁶, R^{19b}, R^{20b}, R^{23a}, R^{23b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H,

CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

[0021] Die in R²¹, R²² und X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

[0022] Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

[0023] Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Trisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

[0024] Als Aminoschutzgruppen kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Beispielsweise genannt seien die Alloc-, Boc-, Z-, Benzyl, f-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.

[0025] Die Acylgruppen PG können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

[0026] Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.

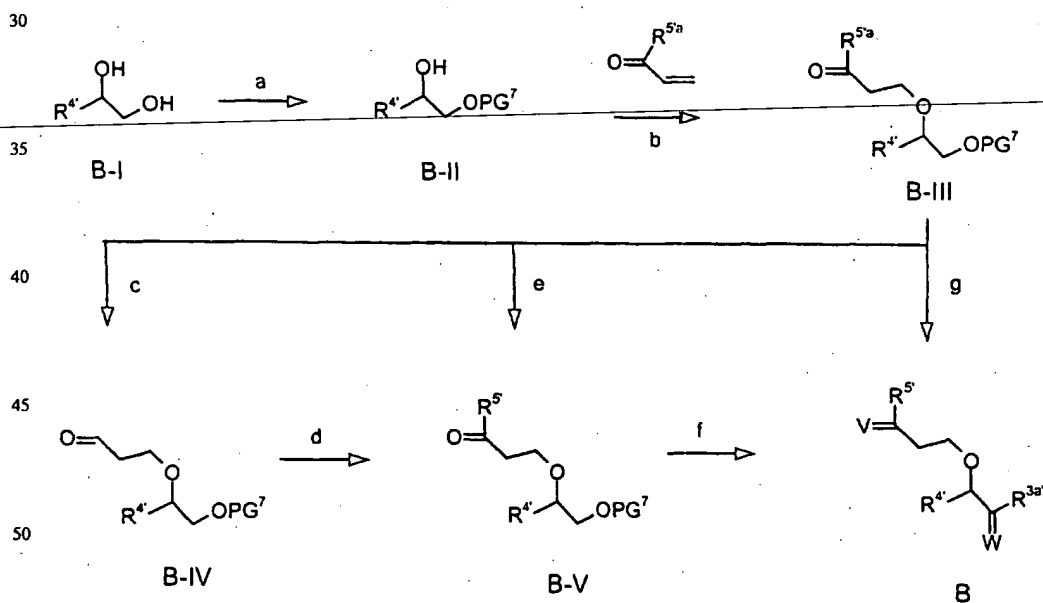
[0027] Die für R²¹, R²², V, W und X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Darstellung der Teilfragmente A

[0028] Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A-1 und A-2 lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1, DE 19 92 10 861.1 und WO 99/07692 herstellen.

Darstellung der Teilfragmente B

Schema 1



[0029] Die Darstellung von Fragmenten des Typs B, in denen R^{3a}, R⁴, R⁵, V und W alle bereits genannten Bedeutungen haben können, ist in Schema 1 gezeigt. Die Synthese kann sowohl ausgehend von enantiomerenreinen Verbindungen B-I als auch racemisch durchgeführt werden.

Schritt a (B-I \Rightarrow B-II)

[0030] Verbindungen des Typs B-I sind z. T. käuflich. In diesen Fällen wird nach dem Fachmann bekannten Verfahren die primäre Alkoholfunktion selektiv geschützt. Prinzipiell kommen alle z. B. für PG⁵ genannten Schutzgruppen in Frage. Besonders bevorzugt ist z. B. die Tetrahydropyranylschutzgruppe. Für nicht käufliche Verbindungen des Typs B-I wird der Rest R⁴ nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, z. B. durch nukleophile Substitution an entsprechende Aldehyde hergestellt.

Schritt b (B-II \Rightarrow B-III)

[0031] Durch 1,4-Addition von Verbindungen des Typs B-II an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen werden Ver-

bindungen des Typs B-III erhalten. R^{5a} kann hierbei alle bereits für R^5 genannten Bedeutungen haben und zusätzlich gleich O-Alkyl sein.

Schritt c (B-III \Rightarrow B-IV)

[0032] Für Verbindungen des Typs B-III, in denen R^{5a} die Bedeutung O-Alkyl hat, kann zum Aldehyd B-IV reduziert werden. Die Überführung in den Aldehyd erfolgt entweder direkt z. B. durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid bei tiefen Temperaturen (unter -40°C) oder aber zweistufig durch Reduktion zum Alkohol und anschließende Oxidation. Hierfür kommen dem Fachmann bekannte Verfahren zur Anwendung. Für die Reduktion werden z. B. komplexe Hydride wie Lithiumaluminiumhydrid verwendet. Die Oxidation kann z. B. nach den zur Darstellung von A-III beschriebenen Verfahren erfolgen.

Schritt d (B-IV \Rightarrow B-V)

[0033] Durch nucleophile Addition von metallorganischen Verbindungen der theoretischen Formel $M-R^5$, worin M für Indium, ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^5 die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt e (B-III \Rightarrow B-V)

[0034] Für Verbindungen, in denen R^{5a} für O-Alkyl steht, kann man auch direkt durch nucleophile Addition zu Verbindungen des Typs B-V gelangen. Hierfür kommen dem Fachmann bekannte Methoden zum Einsatz, wie z. B. die Verwendung von Dialkylkupferlithium-Verbindungen.

Schritt f (B-V \Rightarrow B)

[0035] Die Überführung von B-V in Teilfragmente der allgemeinen Formel B erfolgt analog zu den in WO 99/07692 beschriebenen Verfahren.

Schritt g (B-III \Rightarrow B)

[0036] Für Verbindungen, in denen R^{5a} nicht O-Alkyl bedeutet, kann Verbindung B-III ebenfalls analog WO 99/07692 in Teilfragmente des Typs B überführt werden.

Darstellung der Teilfragmente C

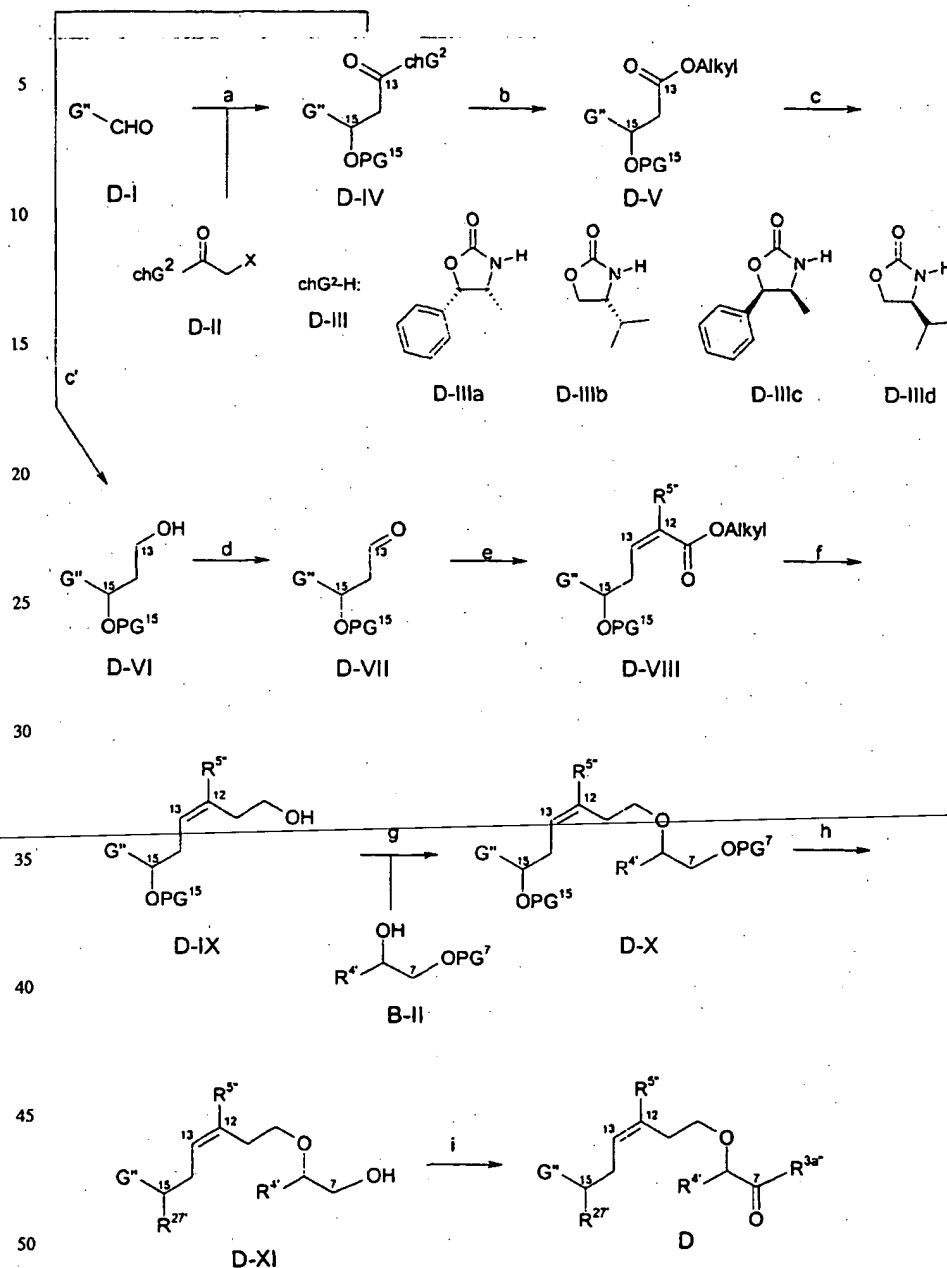
[0037] Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 und WO 99/07692 herstellen.

[0038] Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I erfolgt ebenfalls analog wie in WO 99/07692 für zahlreiche Epothilon-Derivate beschrieben ist, WO 99/07692 belegt schon die allgemeine Anwendbarkeit des nachfolgend für die erfindungsgemäßen Verbindungen beschriebenen Synthesepinzips. Außerdem gehen aus WO 99/07692 zahlreiche Synthesebausteine der allgemeinen Formeln A, B und C hervor, mit denen sich weitere der hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten lassen. Synthesebausteine der allgemeinen Formel C, in denen als R^{12} ein Halogenatom, insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, vorhanden ist, sind Gegenstand der DE 199 07 480.1 und PCT/EP00/01333.

Darstellung der Teilfragmente D

[0039] Die Synthese der Teilfragmente D ist im folgenden Schema 2 ausgehend von den Aldehyden der allgemeinen Formel D-I beschrieben.

Schema 2

Schritt a (D-I \Rightarrow D-IV)

- 55 [0040] Die Verbindung D-I wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel D-II, worin X ein Wasserstoff und chG² eine chirale Hilfsgruppe sein kann, nach den, dem Fachmann bekannten Methoden alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer Art Reformatsky-Reaktion bei der die Verbindung der allgemeinen Formel D-II mit X = Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, mit CrCl₂ in ein metallorganisches
- 60 Reagenz überführt wird, welches dann mit dem Aldehyd D-I zu D-IV reagiert. Als chirale Hilfsgruppe chG²-H (D-III) eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlfeile Alkohole wie z. B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z. B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln D-IIIa bis D-IIIId. Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am α -Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel D-IV festgelegt. Auf diesem
- 65 Wege lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formeln D-IV bis D-XV bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-D-IV bis ent-D-XV enantiomerenrein erhalten. Wird als chG²-H (D-III) ein achiraler Alkohol wie z. B. Ethanol eingesetzt, so erhält man die racemischen Verbindungen rac-D-IV bis rac-D-XV.

[0041] Anschließend wird die freie Hydroxylgruppe in B-IV nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppen PG15 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG5 (A-I → A-II) genannt wurden, in Frage.

[0042] Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

[0043] Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldiphenylsilyl- und tert.-Butyldimethylsilyl Rest.

Schritt b (D-IV → D-V)

[0044] Repräsentiert die Gruppe chG^2 eine der unter Schritt a erwähnten chiralen Hilfsgruppen, so wird diese durch Umesterung von D-IV in einen Alkylester der allgemeinen Formel D-V wiedergewonnen. Die Umesterung erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Bevorzugt ist die Umesterung mit einfachen Alkoholen wie z. B. Methanol oder Ethanol in Gegenwart entsprechender Titan(IV)alkoholate.

Schritt c (D-V → D-VI)

[0045] Der Ester in D-V wird zum Alkohol D-VI reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

Schritt c' (D-IV → D-VI)

[0046] Alternativ zu den Schritten b) und c) kann die Carbonylgruppe in D-IV nach den unter Schritt c) genannten Bedingungen direkt zu den Alkoholen der allgemeinen Formel D-VI reduziert werden. Auch hier kann die chirale Hilfskomponente $\text{chG}^2\text{-H}$ wiedergewonnen werden.

Schritt d (D-VI → D-VII)

[0047] Die Oxidation des primären Alkohols in D-VI zum Aldehyd der allgemeinen Formel D-VII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von SO_3 -Pyridin-Komplex oder Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperuthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern, SO_3 -Pyridin-Komplex sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperuthenat.

Schritt e (D-VII → D-VIII)

[0048] Die ungesättigten Ester der allgemeinen Formel D-VIII werden durch die dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt. Hierzu eignen sich Methoden wie z. B. die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, oder auch die Peterson-Olefinierung. Bevorzugt ist die Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphonaten des Typs $\text{AlkylOOC-CHR}^{3''}\text{-P(O)(OAlkyl)}_2$, wobei Alkyl und Alkyl' gleich oder verschieden sein können und vorzugsweise Methyl, Ethyl, i-Propyl oder Trifluorethyl bedeuten und $\text{R}^{5'}$ die bereits genannte Bedeutung hat, mit Basen wie z. B. Kaliumcarbonat, Natriumhydrid, n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Lithiumhexamethyldisilazan, Natriumhexamethyldisilazan, Kaliumhexamethyldisilazan und gegebenenfalls mit Zusätzen von beispielsweise Kronenethern, DMPU oder HMPA, in Lösungsmittel wie Methanol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Diethylether, bevorzugt ist die Kombination von Kaliumcarbonat in Methanol, Natriumhydrid in Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran und Kaliumhexamethyldisilazan mit 18-Krone-6 in Tetrahydrofuran.

[0049] Die erhaltenen E/Z-Diastereomeren können beispielsweise auf dieser oder der nächsten Stufe getrennt werden und können einzeln für sich in die entsprechenden E- bzw. Z-Olefinendprodukte überführt werden. In dem Formelschema ist der Übersichtlichkeit halber nur die E-Form dargestellt. Alle folgende Schritte gelten jedoch auch für das entsprechende Z-Isomer.

Schritt f (D-VIII → D-IX)

[0050] Verbindungen des Typs D-VIII werden durch C_1 -Verlängerung in Verbindungen des Typs D-IX überführt. Diese C_1 -Verlängerung erfolgt nach mehrstufigen Verfahren. Beispielsweise kann die Esterfunktion in D-VIII zu einem primären Alkohol reduziert werden. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol. Der primäre Alkohol kann dann in eine Fluchtgruppe, wie z. B. ein Halogenid oder eine OSO_2 -Alkyl-, O-SO_2 -Aryl- oder OSO_2 -Aralkylgruppe überführt werden. Die Einführung des späteren C-14 kann dann z. B. mittels Substitution durch Cyanid unter Verwendung von NaCN oder KCN erfolgen. Das gebildete Nitril wird anschließend durch Reduktion mit z. B. Diisobutylaluminiumhydrid und saure Spaltung des primär gebildeten Imins in einen Aldehyd überführt, der dann z. B. mit Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid in den primären Alkohol des Typs D-IX überführt wird.

Schritt h ($D-X \rightarrow D-XI$)

20 [0053] Für den Fall, daß A in den Verbindungen der Formel I eine NR¹⁷-Gruppe ist, wird vor der Abspaltung der Schutzgruppe PG⁷ zuerst die Schutzgruppe PG²⁷ selektiv nach den, dem Fachmann bekannten Methoden gespalten (s. hierzu auch weiter oben). Den so erhaltenen sekundären Alkohol überführt man mit einem Sulfonylchlorid oder einem Sulfonsäureanhydrid in ein Sulfonat und gegebenenfalls anschließend in einer Finkelstein-Reaktion mit einem Alkalibromid oder -chlorid, oder durch Reaktion des sekundären Alkohols mit CBr₄ in Gegenwart von Triphenylphosphin bzw.

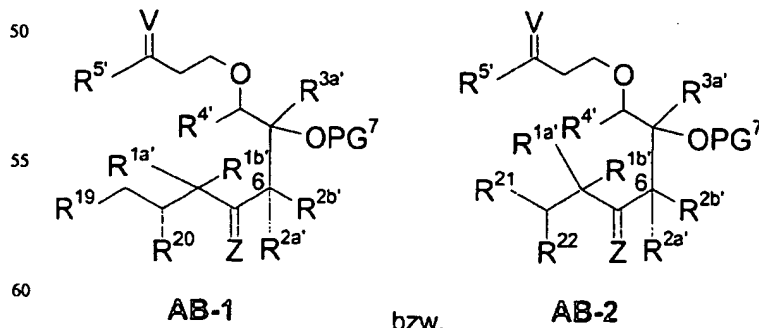
25 Bis(diphenylphosphinoethan) in ein sekundäres Halogenid. Die so erhaltenen Halogenide oder Sulfonate können dann durch eine nucleophile Substitution mit z. B. Natriumazid in einem neutralen polaren Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid in ein entsprechendes Azid (L' = N₃) überführt werden. Danach würde sich die oben beschriebene Spaltung der Schutzgruppe PG⁷ anschließen.

[0054] Die Oxidation des primären Alkohols in D-XI zum entsprechenden Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von SO_3 -Pyridin-Komplex oder von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperuthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperuthenat.

40 [0055] Für den Fall das $R^{3a} \neq H$ ist, kann jetzt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-R^{3a}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^{3a} die oben genannte Bedeutung aufweist, der entsprechende sekundäre Alkohol hergestellt werden. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

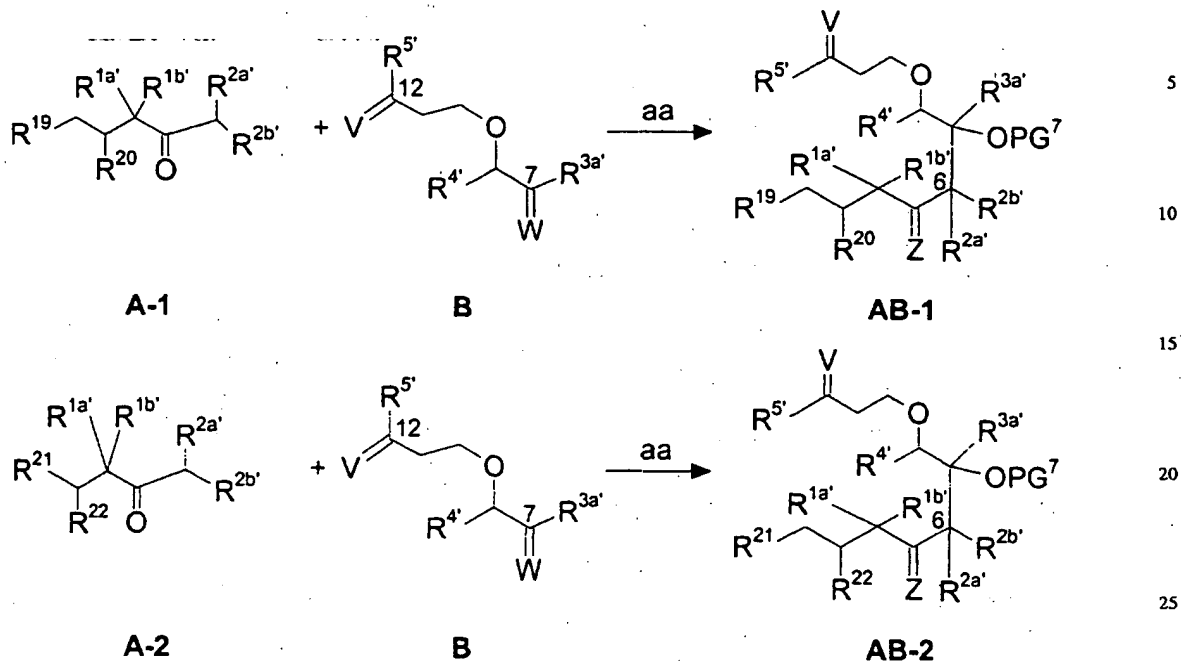
45 [0056] Der so erhaltene sekundäre Alkohol wird durch Oxidation in das Keton der allgemeinen Formel D mit $R3' \neq H$ nach den unter i) zu anfangs genannten Verfahren überführt. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



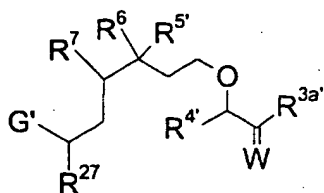
65 worin R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG⁷ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 3

Schritt aa ($A + B \Rightarrow AB$)

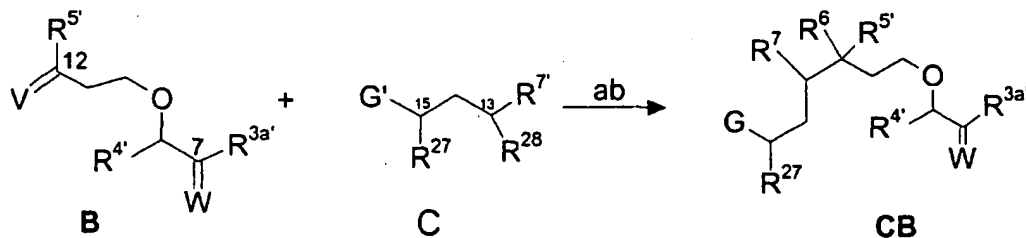
[0057] Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Teilfragmente der allgemeinen Formel BC

**BC,**

worin $R^{3a'}$, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{27} , G und W die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 4 gezeigten Verfahren erhalten.

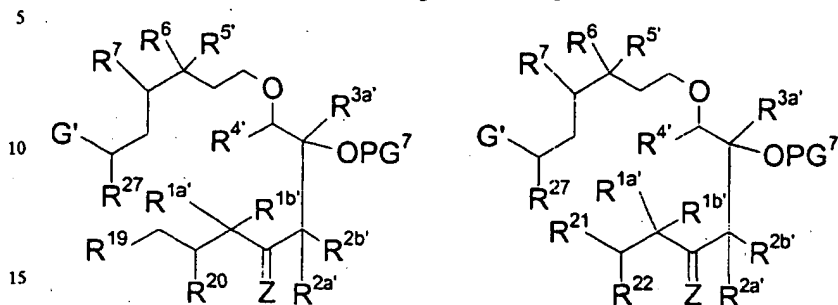
Schema 4

Schritt ab ($B + C \Rightarrow BC$)

[0058] Die Verbindung C, in der R^{28} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tertbutanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung B, worin V die

Bedeutung von Sauerstoff und W die Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR^{25} , einer C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{26} hat, umgesetzt.

Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC ($AB + C$)



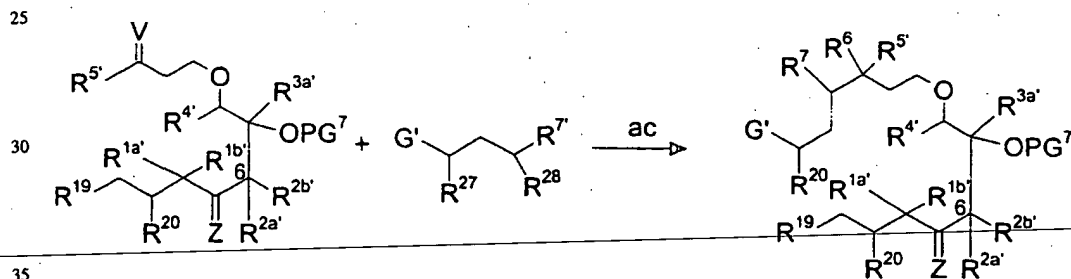
ABC-1

bzw.

ABC-2,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3a'}$, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , G' und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^7 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 5 und Schema 6 gezeigten Verfahren erhalten.

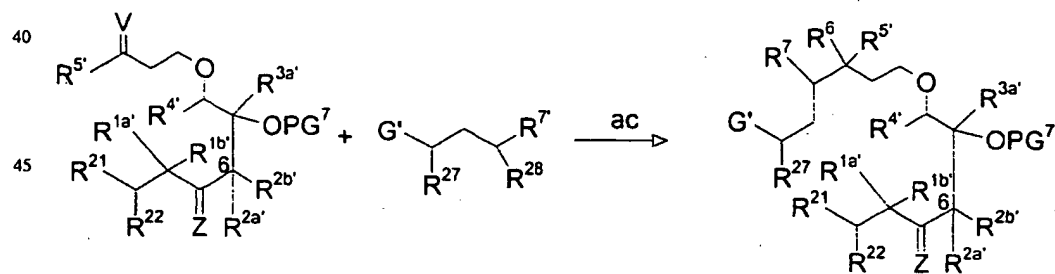
Schema 5



AB-1

C

ABC-1



AB-2

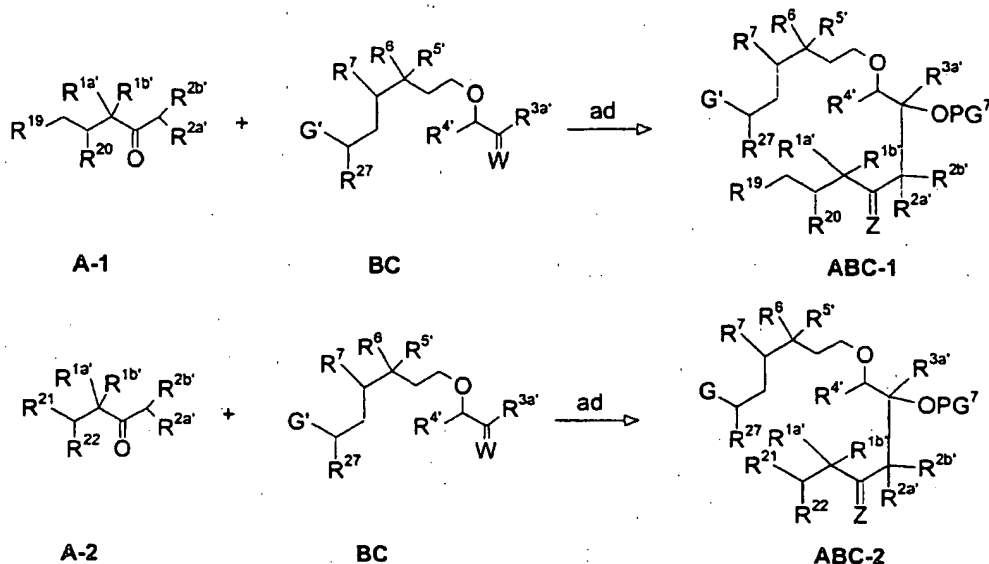
C

ABC-2

Schritt ac ($AB + \Rightarrow ABC$)

[0059] Die Verbindung C , in der R^{28} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen gegebenenfalls geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. *n*-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-*tert*.-butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB , worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

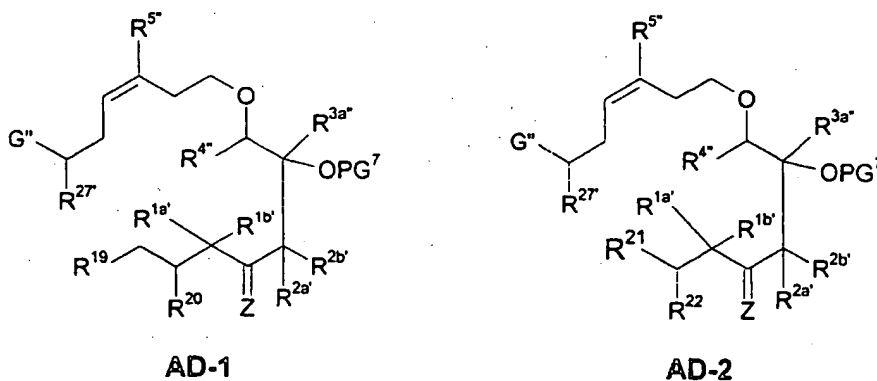
Schema 6

Schritt ad (A+BC \Rightarrow ABC)

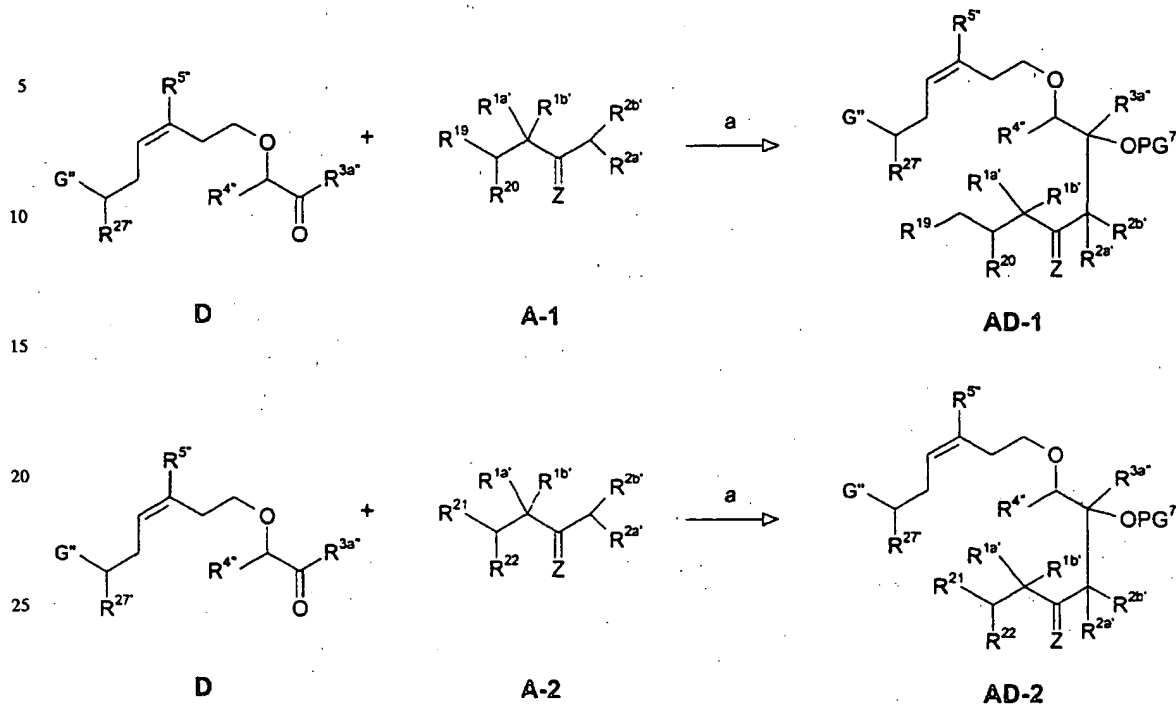
[0060] Die Verbindung BC, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Darstellung der Teilfragmente AD

Teilfragmente der allgemeinen Formel AD



worin R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3a'}, R^{4'}, R^{5'}, R¹⁹, R²⁰, R²⁷, G^{''} und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und D nach dem in Schema 7 gezeigten Verfahren erhalten.



Schritt a (A + D \Rightarrow AD)

[0061] Die Verbindung D wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

[0062] Die Überführung von den Fragmenten ABC bzw. AD in Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach den im folgenden beschriebenen Verfahren. Der einzige Unterschied zwischen den Fragmenten ABC und AD besteht darin, daß in den Fragmenten ABC der Rest R⁵ alle Bedeutungen von R⁵ außer Halogen und Cyano haben kann, während in den Fragmenten AD R⁵ Halogen oder Cyano bedeutet.

Schritt ae (ABC-1 oder AD-1 \Rightarrow I)

[0063] Die Verbindungen ABC-1 oder AD-1, in denen R¹⁹ eine Carbonsäure CO₂H und R²⁷ eine Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide bzw. Marolactame zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-(C=O)-Gruppe oder NR²⁹-C(C=O)-Gruppe besitzt, um. Beispielsweise bevorzugt für die Lactonbildung wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z. B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid. Beispielsweise bevorzugt für die Lactambildung wird die Umsetzung der Aminosäure (R¹⁹ eine Carbonsäure CO₂H und R²⁷ eine NHR²⁹-Gruppe) mit Diphenylphosphorylazid in Gegenwart einer Base.

Schritt af (ABC-1 oder AD-1 \Rightarrow I)

[0064] Die Verbindungen ABC-1 oder AD-1, in denen R¹⁹ eine Gruppe CH₂OH und R²⁷ eine Hydroxylgruppe darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-CH₂-Gruppe hat, umsetzen.

[0065] Die Verbindungen ABC oder AD, in denen R¹⁹ eine Gruppe CH₂-Hal oder CH₂OSO₂Alkyl oder CH₂OSO₂Aryl oder CH₂OSO₂Aralkyl und R²⁷ eine Hydroxylgruppe darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Buthyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylhexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-CH₂-Gruppe hat, zyklisieren.

Schritt ag (ABC-2 oder AD-2 \Rightarrow I)

[0066] Die Verbindungen ABC-2 oder AD-2, in denen R²¹ und R²² gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁷ eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Sulfonamid I, in dem A-Y die Bedeutung einer NR²⁹SO₂-Gruppe hat, zyklisieren.

Schritt ah (ABC-2 oder AD-2 \Rightarrow I)

[0067] Die Verbindungen ABC-2 oder AD-2, in denen R^{21} und R^{22} gemeinsam ein Sauerstoffatom und R^{27} eine $O-C(=O)CH_3$ -Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Alkali-hexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Lacton I, in dem A-Y die Bedeutung einer $O-C(=O)$ -Gruppe hat, zyklisieren. 5

Schritt ah (ABC-2 oder AD-2 \Rightarrow I)

[0068] Die Verbindungen ABC-2 oder AD-2, in denen R^{21} und R^{221} gemeinsam ein Sauerstoffatom und R^{27} eine $CH_2C(=O)CH_3$ -Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Alkali-hexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Lacton I, in dem A-Y die Bedeutung einer $CH_2C(=O)$ -Gruppe hat, zyklisieren. 10

Einführung der Stickstofffunktion für R^{27}

15

[0069] Die Aminogruppe NHR^{29} kann auf der Stufe des C-Fragmentes, des BC-Fragmentes oder des ABC-Fragmentes nach den, dem Fachmann bekannten Methoden eingeführt werden. Bevorzugt ist die Herstellung aus dem Azid ($R^{27} = N_3$), das nach den, dem Fachmann bekannten Methoden vorzugsweise unter Verwendung eines Phosphins wie beispielsweise Triphenylphosphin in Gegenwart von Wasser in das gegebenenfalls für den weiteren Reaktionsverlauf zu schützende Amin ($R^{27} = NHR^{29}$) überführt wird. Die Einführung des Azides kann unter Anwendung der Mitsunobu-Reaktion in Gegenwart von Metallaziden vorzugsweise Natrium- oder Zinkazid oder durch Substitution einer geeigneten Abgangsgruppe wie beispielsweise eines Chlor-, Brom- oder Iodatomes, einer Alkylsulfonyloxy-, einer perfluorierten Alkylsulfonyloxy-, einer Arysulfonyloxy- oder einer Aralkylsulfonyloxy-Gruppe durch Azide erfolgen. 20

[0070] Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt: 25

30

35

40

45

50

55

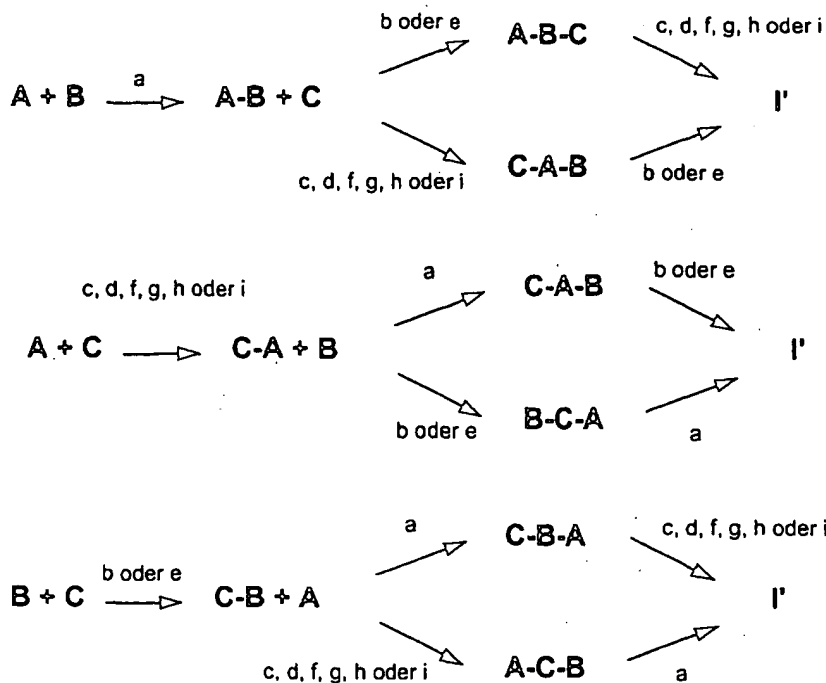
60

65

Verknüpfungsmöglichkeiten	Verknüpfungsmethoden a bis e	Voraussetzungen
A + B \Rightarrow A-B	a: Aldol (siehe Schema 3)	Z = W = Sauerstoff
B + C \Rightarrow B-C	b: Wittig (analog Schema 4) e: McMurry	U = Sauerstoff und R ²⁸ = Wittigsalz, Phosphinoxid oder Phosphonat U = V = Sauerstoff
A + C \Rightarrow A-C	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 4-Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z.B. nach Mitsunobu) f: Amidbildung (z.B. mit (PhO) ₂ P(O)N ₃) in Gegenwart einer Base in einem inerten Lösungsmittel. g: Ketonbildung durch Aldolreaktion mit einer starken Base. h: Sulfonamidbildung in Gegenwart einer starken Base. i: Amidbildung in Gegenwart einer starken Base.	R ¹⁹ = CO ₂ R ^{19b} oder COHal und R ²⁷ = Hydroxyl R ¹⁹ = CH ₂ OH und R ²⁷ = Hydroxyl oder OSO ₂ -Alkyl oder OSO ₂ -Aryl oder OSO ₂ -Aralkyl R ¹⁹ = CO ₂ R ^{19b} oder COHal und R ²⁷ = NHR ²⁹ R ²⁷ = CH ₂ C(=O)CH ₃ und R ²¹ , R ²² = Sauerstoff R ²⁷ = NR ²⁹ SO ₂ CH ₃ und R ²¹ , R ²² = Sauerstoff R ²⁷ = NR ²⁹ C(=O)CH ₃ und R ²¹ , R ²² = Sauerstoff

[0071] Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 10 angegeben, verknüpfen:

Schema 10



[0072] Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, BC, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carboxylgruppen durch Ketalisierung, Enoetherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

[0073] Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

[0074] Die Erfindung betrifft weiterhin alle Prodrugformulierungen dieser Verbindungen, d. h. alle Verbindungen, die in vivo eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen Formel I freisetzen.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate

[0075] Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis, der multiplen Sklerose oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

[0076] Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platincomplexen wie z. B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Anthracycline wie z. B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z. B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z. B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z. B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z. B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z. B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolid und seine Analoga,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z. B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z. B. Lometrexol, Gemcitabin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z. B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z. B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z. B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z. B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-CI-cAMP,
- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z. B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z. B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z. B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z. B. PGL₂, PGE₁, 6-Oxo-PGE₁ sowie deren stabiler Derivate (z. B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise

Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,

– natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorstadium fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

[0077] Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

[0078] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit Liposomen verkapselt oder in ein α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrat eingeschlossen sein.

[0079] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gekapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

[0080] Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt werden.

[0081] Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1–100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1–1000 mg pro Tag.

[0082] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1

4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 1a

(R)-1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))-propan-2-ol

[0083] Eine Lösung von 5 g (65,70 mmol) R-1,2-Propanediol, 6,15 ml (68 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 0,2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz in 100 ml Dichlormethan wird 20 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend wird durch Zugabe von Triethylamin neutralisiert und dann die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden 7,08 g (44,18 mmol; 67%) 1a erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,48–1,59 (4H), 1,70–1,90 (2H), 3,40–4,00 (5H), 4,55 (1H) ppm.

Beispiel 1 b

(5R)-5-Methyl-4-oxa-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))hexansäureethylester

[0084] Eine Lösung aus 7,08 g (44,18 mmol) der unter 1a beschriebenen Verbindung, 95 ml (877 mmol) Acrylsäureethylester, 3,5 ml wäßrige Tetrabutylammoniumhydroxidlösung (10% 1g), 180 ml 50%ige wäßrige Natriumhydroxidlösung in 300 ml Toluol wird 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach wird die Lösung auf Eiswasser gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie des erhaltenen Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 7,704 g (29,60 mmol; 67%) 1b. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12–1,20 (3H), 1,27 (3H), 1,48–1,90 (6H), 2,58 (2H), 3,30–4,00 (7H), 4,15 (2H), 4,60–4,70 (1H) ppm.

Beispiel 1c

(5R)-5-Methyl-4-Oxa-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))hexan-1-ol

[0085] Eine Lösung von 7,704 g (29,60 mmol) 1b in 70 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C zu einer Suspension von 1,7 g (44,80 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und addiert dann 10 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Anschließend wird über Celite filtriert und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographie des erhaltenen Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 6,204 g (28,41 mmol; 96%) 1c. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10–1,22 (3H), 1,45–1,90 (8H), 2,95 (1H), 3,30–4,05 (8H), 4,58–4,70 (1H) ppm.

Beispiel 1d

(5R)-5-Methyl-4-Oxa-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))hexan-1-ol

[0086] Zu einer Lösung von 3,67 ml (42,62 mmol) Oxalylchlorid in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei –70°C eine Lösung von 5,99 ml (85,25 mmol) Dimethylsulfoxid, in 10 ml Dichlormethan addiert. Man rührt 3 Minuten

bei -70°C nach und addiert dann eine Lösung von 6,204 g (28,41 mmol) 1c in 100 ml Dichlormethan. Man läßt weitere 30 Minuten bei -70°C nachrühren. Anschließend versetzt man mit 31,5 ml (227,36 mmol) Triethylamin, läßt 30 Minuten bei -50°C reagieren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt (6,15 g, 100%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt. 5

Beispiel 1e

(6R)-6-Methyl-5-oxa-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))heptan-2-ol 10

[0087] 19 ml (57 mmol) einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran werden mit 80 ml Tetrahydrofuran verdünnt. Anschließend kühlt man auf 0°C und addiert eine Lösung von 6,15 g (28,41 mmol) der unter 1d beschriebenen Verbindung in 70 ml Tetrahydrofuran. Man rührt 30 Minuten bei 0°C nach und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Anschließend wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Säulenchromatographie des erhaltenen Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 6,008 g (25,86 mmol; 91%) 1e. 15

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12–1,22 (6H), 1,50–1,90 (8H), 3,32–4,07 (8H), 4,58–4,69 (1H) ppm. 20

Beispiel 1f

(6R)-6-Methyl-5-oxa-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))heptan-2-on

[0088] Eine Lösung von 6,008 g (25,86 mmol) der unter 1e beschriebenen Verbindung, 5,38 g (46,02 mmol) N-Methylmorpholino-N-oxid, 407 mg (1,16 mmol) Tetrapropylammoniumper Ruthenat in 200 ml Dichlormethan wird mit Molekularsieb (4A, ca. 600 Kugeln) versetzt. Man läßt 20 Stunden bei 25°C nachrühren. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 5,892 g (25,60 mmol; 99%) 1f. 25

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11–1,18 (3H), 1,45–1,88 (6H), 2,18 (3H), 2,67 (2H), 3,30–3,98 (7H), 4,59 + 4,70 (1H) ppm. 30

Beispiel 1g

(2R,6Z,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-un-deca-6,10-dien-1-ol-tetrahydropyran-2-yl-ether (A) 35

(2R,6E,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-un-deca-6,10-dien-1-ol-tetrahydropyran-2-yl-ether (B)

[0089] Zu einer Suspension von 4,498 g (7,81 mmol) (3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-penten-triphenylphosphoniumiodid in 35 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von Butyllithium in Hexan getropft (3,73 ml; 9,33 mmol; 2,5 M). Man läßt 30 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 1,5 g (6,51 mmol) der unter 1f beschriebenen Verbindung in 35 ml Tetrahydrofuran. Anschließend wird 3 Stunden bei 0°C nachgerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 1,043 g (1,98 mmol; 30%) der Titelverbindung A und 870 mg (1,65 mmol; 25%) der Titelverbindung B. 40

Verbindung A: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 (6H), 0,90 (9H), 1,12–1,20 (3H), 1,45–1,67 (5H), 1,71 (3H), 1,81 (1H), 2,24–2,51 (4H), 2,70 (3H), 3,30–3,77 (5H), 3,81–4,00 (1H), 4,17–4,27 (1H), 4,61 (1H), 5,23 (1H), 5,99–6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm. 45

Verbindung B: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (6H), 0,90 (9H), 1,11–1,20 (3H), 1,48–1,61 (4H), 1,62 (3H), 1,68–1,90 (2H), 1,22–1,32 (2H), 1,39–1,47 (2H), 2,70 (3H), 3,28–3,65 (5H), 3,80–3,99 (1H), 1,16–4,27 (1H), 4,61 (1H), 5,21 (1H), 5,98–6,12 (1H), 7,33 (1H) ppm. 50

Beispiel 1h

(2R,6Z,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-un-deca-6,10-dien-1-ol 55

[0090] Eine Lösung von 1,043 g (1,98 mmol) der unter 1g beschriebenen Verbindung A und 990 mg (3,94 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz in 50 ml Ethanol wird 2 Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend verdünnt man mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 702 mg (1,58 mmol; 80%) 1h. 60

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (6H), 0,91 (9H), 1,10 (3H), 1,72 (3H), 2,28–2,37 (2H), 2,40–2,51 (2H), 2,70 (3H), 3,35–3,65 (5H), 4,17–4,28 (1H), 5,28 (1H), 6,00–6,13 (1H), 7,34 (1H) ppm. 65

Beispiel 1i

(2R,6Z,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-undeca-6,10-dien-1-al

[0091] In Analogie zu Beispiel 1d werden aus 702 mg (1,58 mmol) 1 h 698 mg (1,58 mmol; 100%) rohes 1i erhalten, welches ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 (6H), 0,88 (9H), 1,25 (3H), 1,70 (3H), 2,23–2,48 (4H), 2,69 (3H), 3,44–3,59 (2H), 3,72 (1H), 4,14–4,26 (1H), 5,25 (1H), 5,98–6,11 (1H), 7,31 (1H), 9,61 (1H) ppm.

Beispiel 1k

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol (A)

(3S,6S,7R,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol (B)

[0092] Aus 473 mg (3,37 mmol) Diisopropylamin und 1,37 ml (3,41 mmol) einer 2,5 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan wird in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Man addiert dann bei –70°C eine Lösung von 1,273 g (3,16 mmol) (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethylheptan-5-on in 15 ml Tetrahydrofuran und läßt eine Stunde bei –40 bis –30°C nachrühren. Anschließend kühlt man erneut auf –70°C und tropft man eine Lösung von 698 mg (1,58 mmol) 1i in 15 ml Tetrahydrofuran langsam hinzu. Man läßt eine Stunde bei –70°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 494 mg (0,59 mmol; 37%) der Titelverbindung A und 464 mg (0,55 mmol; 35%) der Titelverbindung B.

Verbindung A: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,18 (18H), 0,84–0,99 (27H), 1,05 (3H), 1,08–1,18 (6H), 1,21 (3H), 1,71 (3H), 2,20–2,47 (4H), 2,69 (3H), 3,18–3,36 (3H), 3,50–3,70 (4H), 3,90 (1H), 4,15–4,28 (1H), 5,24 (1H), 5,98–6,12 (1H), 7,32 (1H) ppm.

Verbindung B: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,15 (18H), 0,85–0,94 (27H), 1,05 (3H), 1,08 (3H), 1,15 (3H), 1,20 (3H), 1,75 (3H), 2,30 (2H), 2,37–2,52 (2H), 2,70 (3H), 3,20–3,74 (7H), 4,09 (1H), 4,17–4,26 (1H), 5,25 (1H), 6,00–6,14 (1H), 7,34 (1H) ppm.

Beispiel 1l

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tetakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien

[0093] Zu einer Lösung von 494 mg (0,59 mmol) der unter 1k beschriebenen Verbindung A in 30 ml Dichlormethan werden bei –10°C 135 µl (1,17 mmol) 2,6-Lutidin und 161 µl (0,70 mmol) ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyl dimethylsilylester addiert. Man läßt 2 Stunden bei 0°C nachrühren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 527 g (0,55 mmol; 93%) 1l.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,15 (24H), 0,82–0,97 (36H), 1,03 (3H), 1,06 (3H), 1,11 (3H), 1,28 (3H), 1,69 (3H), 2,22–2,46 (4H), 2,70 (3H), 3,18–3,40 (4H), 3,52–3,72 (2H), 3,80 (1H), 3,99 (1H), 4,13–4,27 (1H), 5,22 (1H), 5,99–6,12 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 1m

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy] heptadeca-12,16-dien-1-ol

[0094] Eine Lösung von 527 mg (0,55 mmol) 1l und 128 mg (0,55 mmol) Campher-10-sulfonsäure in 20 ml eines 1 : 1 Gemisches aus Dichlormethan und Methanol wird 2 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend addiert man einen Überschuß Triethylamin und engt im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 404 mg (0,48 mmol; 87%) 1 m.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,14 (18H), 0,85–0,95 (27H), 1,06 (3H), 1,08–1,15 (6H), 1,24 (3H), 1,71 (3H), 2,11–2,35 (3H), 2,42 (2H), 2,69 (3H), 3,15–3,40 (4H), 3,59–3,69 (2H), 3,99–4,06 (2H), 4,14–4,25 (1H), 5,21 (1H), 5,99–6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm.

Beispiel 1n

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-al

[0095] Analog zu Beispiel 1d werden aus 404 mg (0,48 mmol) der unter Beispiel 1 m beschriebenen Substanz 403 mg (0,48 mmol, 100%) 1 n erhalten. Die Substanz wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,13 (18H), 0,83–0,92 (27H), 1,02 (3H), 1,09 (3H), 1,11 (3H), 1,39 (3H), 1,71 (3H), 2,10–2,31 (2H), 2,34–2,45 (3H), 2,58–2,63 (1H), 2,71 (3H), 3,14–3,40 (4H), 4,01 (1H), 4,14–4,26 (1H), 4,49 (1H), 5,22 (1H), 5,99–6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm.

Beispiel 1o

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-diensäure

[0096] Eine Lösung von 403 mg (0,48 mmol) der unter 1 n beschriebenen Substanz in 15 ml tert.-Butanol wird mit 13,7 ml 2-Methyl-2-buten (27,4 mmol) versetzt. Man kühlt dann auf 2°C und addiert 3,7 ml Wasser, 198 mg (1,44 mmol) Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, 336 mg Natriumchlorid (2,97 mmol) und läßt eine 1 Stunde bei 2°C nachrühren. Anschließend gießt man in gesättigte Natriumthiosulfatlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Man erhält 345 mg (0,40 mmol, 84%) 1o.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04–0,15 (18H), 0,86–0,94 (27H), 1,05 (3H), 1,14 (3H), 1,18 (3H), 1,28 (3H), 1,71 (3H), 2,05 (3H), 2,26–2,48 (4H), 2,63–2,71 (1H), 2,72 (3H), 3,10–3,42 (4H), 4,08 (1H), 4,13–4,26 (1H), 4,37 (1H), 5,23 (1H), 6,20–6,33 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 1p

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-12,16-diensäure

[0097] Eine Lösung von 345 mg (0,40 mmol) 1o in 15 ml Tetrahydrofuran wird mit 6 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Man läßt eine Stunde bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit 1 normaler Salzsäure und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Danach wird über Natriumsulfat getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt (299 mg; 0,40 mmol; 100%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,13 (12H), 0,86–0,92 (18H), 1,06 (3H), 1,11 (3H), 1,16 (3H), 1,28 (3H), 1,73 (3H), 2,27–2,59 (6H), 2,71 (3H), 3,08–3,17 (1H), 3,30–3,49 (3H), 4,08 (1H), 4,21–4,30 (1H), 4,37 (1H), 5,28 (1H), 6,28–6,42 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 1q

4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z)-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0098] Zu einer Lösung von 299 mg (0,40 mmol) der unter 1p beschriebenen Verbindung 4 ml Tetrahydrofuran werden 334 µl (2,40 mmol) Triethylamin und 315 µl (2,01 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid addiert. Man läßt 15 Minuten bei 25°C nachrühren und verdünnt dann mit 35 ml Toluol. Diese Lösung wird über 3 Stunden zu einer Lösung von 510 mg (4,18 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin in 100 ml Toluol hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird eine weitere Stunde bei 25°C nachgerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie werden 169 mg (0,23 mmol, 58%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,14 (12H), 0,85–0,93 (18H), 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,19–1,24 (6H), 1,67 (3H), 2,00–2,10 (1H), 2,41–2,65 (3H), 2,7C (3H), 2,76–2,88 (1H), 3,14–3,23 (1H), 3,39–3,53 (3H), 4,02 (1H), 4,34 (1H), 5,23 (1H), 5,46–5,56 (1H), 6,09–6,12 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Beispiel 1

4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z)-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0099] Zu einer Lösung von 169 mg (0,23 mmol) der unter 1d beschriebenen Verbindung in 10 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 530 µl HF-Pyridin-Komplex addiert. Man rührt eine Stunde bei 25°C und addiert dann erneut 530 µl HF-Pyridin-Komplex. Anschließend läßt man 10 Stunden bei 25°C nachrühren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 80 mg (0,16 mmol; 69%) der Titelverbindung.

DE 100 20 899 A 1

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (3H), 1,19 (3H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 1,71 (3H), 2,06–2,17 (1H), 2,38–2,68 (4H), 2,70 (3H), 2,73–2,87 (1H), 3,00 (1H), 3,19–3,31 (2H), 3,48 (1H), 3,74–3,84 (2H), 4,12–4,22 (1H), 5,38–5,49 (1H), 6,10–6,13 (1H), 7,38 (1H) ppm.

5

Beispiel 2

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)

10 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

[0100] Eine Lösung von 20 mg (0,04 mmol) der unter Beispiel 1 beschriebenen Verbindung in 2 ml Acetonitril wird mit 237 µl einer 1 M Lösung von Natriummethylenamin-tetracetat versetzt. Man kühlt auf 0°C und addiert dann 440 µl (4,91 mmol) 1,1,1-Trifluoracetone sowie ein Gemisch aus 121 mg (0,20 mmol) Oxon und 28 mg (0,33 mmol) Natriumhydrogencarbonat. Man läßt 2 Stunden bei 2°C nachrühren und gießt dann auf Natriumthiosulfatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden 10 mg (0,019 mmol; 49%) der Titelverbindung A sowie 5 mg (0,01 mmol; 24%) der Titelverbindung B erhalten.

20 Verbindung A: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,24 (3H), 1,30 (3H), 1,40 (3H), 1,63–1,74 (1H), 1,78–1,86 (1H), 1,99–2,08 (1H), 2,23–2,31 (1H), 2,50–2,56 (1H), 2,61–2,68 (1H), 2,72 (3H), 2,93 (1H), 3,43–3,59 (4H), 3,60–3,66 (1H), 3,72–3,78 (1H), 4,20 (1H), 4,56 (1H), 5,70–5,77 (1H), 6,21–6,32 (1H), 7,38 (1H) ppm.

25 Verbindung B: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,21 (3H), 1,27 (3H), 1,31 (3H), 1,72–1,81 (1H), 1,83–1,91 (1H), 2,08–2,17 (1H), 2,23–2,31 (1H), 2,57–2,65 (2H), 2,71 (3H), 2,89 (1H), 3,00 (1H), 3,46–3,58 (1H), 3,65 (1H), 3,83–3,90 (1H), 4,18 (1H), 5,78–5,86 (1H), 6,18–6,28 (1H), 7,40 (1H) ppm.

Beispiel 3

30 4S,7R,8S,9R,13(E),16S(Z)-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 3a

35 (2R,6E,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxaundeca-6,10-dien-1-ol

[0101] Analog zu Beispiel 1h werden aus 870 mg (1,65 mmol) der unter Beispiel 1g beschriebenen Verbindung B 600 mg (1,35 mmol; 82%) der Titelverbindung erhalten.

40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08–0,12 (6H), 0,91 (9H), 1,09 (3H), 1,63 (3H), 2,27 (2H), 2,44 (2H), 2,70 (3H), 3,37–3,68 (5H), 4,17–4,29 (1H), 5,23 (1H), 5,98–6,12 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 3b

45 (2R,6E,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxaundeca-6,10-dien-1-al

[0102] Analog zu Beispiel 1d werden aus 600 mg (1,35 mmol) der unter 3a beschriebenen Verbindung 596 mg (1,35 mmol, 100% roh) der Titelverbindung erhalten.

50

Beispiel 3c

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol (A)

55 (3S,6S,7R,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol (B)

[0103] Analog zu Beispiel 1k werden aus 596 mg (1,35 mmol) der unter 3b beschriebenen Verbindung 464 mg (0,55 mmol; 41%) der Titelverbindung A und 388 mg (0,46 mmol; 34%) der Titelverbindung B erhalten.

60 Verbindung A: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,16 (18H), 0,86–0,99 (27H), 1,05 (3H), 1,11 (3H), 1,15 (3H), 1,22 (3H), 1,62 (3H), 2,25 (2H), 2,41 (2H), 2,53 (1H), 2,69 (3H), 3,18–3,37 (3H), 3,48–3,73 (4H), 3,90 (1H), 4,15–4,28 (1H), 5,21 (1H), 5,98–6,10 (1H), 7,33 (1H) ppm.

65 Verbindung B: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,18 (18H), 0,84–0,97 (27H), 1,03 (3H), 1,08 (3H), 1,17 (3H), 1,19 (3H), 2,24 (2H), 2,43 (2H), 2,70 (3H), 3,18–3,28 (2H), 3,42–3,52 (2H), 3,57–3,73 (3H), 4,07 (1H), 4,16–4,28 (1H), 5,22 (1H), 5,99–6,12 (1H), 7,32 (1H) ppm.

DE 100 20 899 A 1

Beispiel 3d

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tetakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien

[0104] Analog zu Beispiel 1i werden aus 464 mg (0,55 mmol) der unter 3c beschriebenen Verbindung A 485 mg (0,51 mmol, 92%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,02-0,13 (24H), 0,82-0,96 (36H), 0,98-1,04 (6H), 1,10 (3H), 1,28 (3H), 1,62 (3H), 2,17 (2H), 2,40 (2H), 2,69 (3H), 3,20 (1H), 3,28-3,39 (3H), 3,52-3,72 (2H), 3,80 (1H), 3,98 (1H), 4,01-4,26 (1H), 5,18 (1H), 5,98-6,11 (1H), 7,31 (1H) ppm.

Beispiel 3e

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-ol

[0105] Analog zu Beispiel 1m werden aus 485 mg (0,51 mmol) der unter 3d beschriebenen Verbindung 370 mg (0,44 mmol, 86%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,17 (18H), 0,84-0,97 (27H), 1,04 (3H), 1,07-1,14 (6H), 1,22 (3H), 1,61 (3H), 2,17 (2H), 2,41 (2H), 2,70 (3H), 3,20 (1H), 3,30-3,42 (3H), 3,59-3,70 (2H), 4,02 (2H), 4,13-4,29 (1H), 5,18 (1H), 5,98-6,10 (1H), 7,32 (1H) ppm.

Beispiel 3f

(3S,6R,7S,8R,12E, 15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-al

[0106] Analog zu Beispiel 1d werden aus 370 mg (0,44 mmol) der unter 3e beschriebenen Verbindung 370 mg (0,44 mmol, 100% roh) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01-0,15 (18H), 0,82-0,95 (27H), 1,01 (3H), 1,05-1,12 (6H), 1,27 (3H), 1,61 (3H), 2,15 (2H), 2,42 (2H), 2,56-2,67 (1H), 2,70 (3H), 3,17 (1H), 3,28-3,41 (3H), 4,00 (1H), 4,13-4,28 (1H), 4,40 (1H), 5,18 (1H), 5,98-6,11 (1H), 7,32 (1H) ppm.

Beispiel 3g

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4, 4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-diensäure

[0107] Analog zu Beispiel 1o werden aus 370 mg (0,44 mmol) der unter 3f beschriebenen Verbindung 302 mg (0,35 mmol, 80%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,16 (18H), 0,82-0,98 (27H), 1,05 (3H), 1,10 (3H), 1,15 (3H), 1,21 (3H), 1,61 (3H), 2,15 (2H), 2,25-2,53 (3H), 2,63-2,76 (1H), 2,72 (3H), 3,17 (1H), 3,28-3,44 (3H), 4,07 (1H), 4,16-4,28 (1H), 4,34 (1H), 5,21 (1H), 6,07-6,20 (1H), 7,35 (1H) ppm.

Beispiel 3h

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-12,16-diensäure

[0108] Analog zu Beispiel 1p werden aus 302 mg (0,35 mmol) der unter 3g beschriebenen Verbindung 260 mg (0,35 mmol, 100% roh) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,13 (12H), 0,83-0,98 (18H), 1,04 (3H), 1,08-1,17 (6H), 1,24 (3H), 1,63 (3H), 2,16 (1H), 2,22-2,35 (1H), 2,42-2,69 (3H), 2,69 (3H), 3,11 (1H), 3,30-3,47 (3H), 3,99-4,14 (1H), 3,27-3,47 (2H), 5,22 (1H), 6,18-6,32 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 3i

4S,7R,8S,9R,13(E),16S(Z)-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0109] Analog zu Beispiel 1q werden aus 260 mg (0,35 mmol) der unter 3h beschriebenen Verbindung 175 mg (0,24 mmol, 69%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03-0,16 (12H), 0,85-0,94 (18H), 1,06 (3H), 1,09-1,16 (6H), 1,18 (3H), 1,63 (3H), 2,02-2,29 (2H), 2,38-2,46 (1H), 2,53-2,63 (2H), 2,67-2,82 (1H), 2,68 (3H), 3,08 (1H), 3,33-3,48 (2H), 3,55-3,62 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,29 (1H), 5,46-5,57 (1H), 6,12-6,24 81 H), 7,38 (1H) ppm.

Beispiel 3

4S,7R,8S,9R,13(E),16S(Z)-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0110] Analog zu Beispiel 1 werden aus 175 mg (0,24 mmol) der unter 3i beschriebenen Verbindung 85 mg (0,17 mmol, 71%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,06 (3H), 1,17 (3H), 1,24 (3H), 1,30 (3H), 1,69 (3H), 2,23 (2H), 2,48–2,61 (2H), 2,61–2,77 (2H), 2,70 (3H), 3,28–3,45 (3H), 3,52 (1H), 3,67–3,79 (2H), 4,21 (1H), 5,23 (1H), 5,53–5,63 (1H), 6,12–6,26 (1H), T,39 (1H) ppm.

Beispiel 4

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

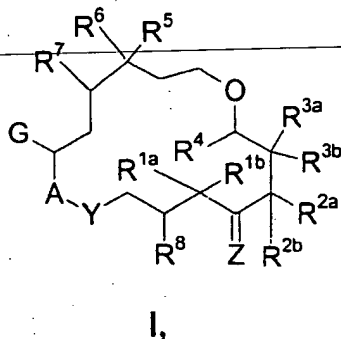
[0111] Analog zu Beispiel 2 werden aus 50 mg (0,10 mmol) der unter Beispiel 3 beschriebenen Verbindung 19 mg (0,037 mmol, 37%) der Titelverbindung A und 14 mg (0,027 mmol, 27%) der Titelverbindung B erhalten.

Verbindung A: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (3H), 1,17–1,25 (6H), 1,28 (3H), 1,36 (3H), 1,52–1,61 (1H), 2,08–2,22 (3H), 2,45 (1H), 2,69 (3H), 2,76–2,85 (1H), 2,98–3,08 (2H), 3,17–3,37 (2H), 3,46–3,60 (2H), 3,69 (1H), 4,31 (1H), 5,61–5,73 (1H), 6,16–6,28 (1H), 7,39 (1H) ppm.

Verbindung B: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,17 (3H), 1,22 (3H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 1,55–1,79 (3H), 1,95–2,35 (3H), 2,47–2,63 (2H), 2,69 (3H), 2,94 (1H), 3,09 (1H), 3,16–3,27 (1H), 3,38–3,48 (1H), 3,54–3,69 (3H), 4,16 (1H), 4,32 (1H), 5,62–5,73 (1H), 6,19–6,32 (1H), 7,39 (1H) ppm.

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, oder eine -(CH₂)-O-(CH₂)-Gruppe,

R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, -(CH₂)_r-C≡C-(CH₂)_p-R⁹,

R⁹, -(CH₂)_r-C≡C-(CH₂)_p-R⁹,

r gleich 0 bis 4,

p gleich 0 bis 3,

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₁₀-Acyl, oder, falls p>0 ist, auch eine Gruppe OR¹⁰,

R¹⁰ Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG¹⁰,

R^{3a} Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R^{3b} OH, OPG³

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl

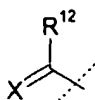
R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, Halogen, Cyano, (CH₂)_s-T, wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

T für OR¹¹ oder Hal,

R¹¹ für Wasserstoff oder PG¹¹ stehen,

R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

G eine Gruppe



ein bi- oder tricyclischer Arylrest,

R^{12} Wasserstoff, Halogen, CN, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{13} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxigruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^{14} oder eine Gruppierung $CR^{15}R^{16}$,
wobei

R^{13} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

R^{14} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^{14} ,

R^{15} , R^{16} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest stehen,

A-Y eine Gruppe $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(-O)$, $NR^{17}-C(=O)$, $NR^{17}-SO_2$,

R^{17} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{18} ,

wobei

R^{18} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^{18} ist,

R^8 OH oder OPG^8

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom bedeutet

ausgenommen derjenigen Verbindungen, in denen R^{2a} Wasserstoff ist und R^{2b} Wasserstoff, Alkyl oder Aryl und gleichzeitig

R^5 Wasserstoff, Alkyl oder Aryl und gleichzeitig A-Y eine Gruppierung $O-C(=O)$, $O-CH_2$ oder $NR^{17}-C(=O)$ und gleichzeitig G einen bi- oder tricyclischen Arylrest oder eine Gruppierung $X=(CR^{12})$ - bedeuten, wobei alle anderen Reste die angegebenen Bedeutungen haben können.

2. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-

- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 40 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 45 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 50 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 55 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 60 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 65 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-

5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta- methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	5
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16- tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1- aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1- yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	10
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa- 5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta- methyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	15
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16- tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1- aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	20
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1- yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentame- thyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	25
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-Chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4- aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tet- ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetrame- thyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	30
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)- 8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	35
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7,9,13-tri- methyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl- 8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion	40
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo- lyl)ethenyl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo- lyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	45
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-9,13-dimethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethe- nyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10- (prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion	50
4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-7,9,13-tri- methyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl- 8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion	55
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)- 1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazo- lyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion	60
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7,9,13-tri- methyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl- 8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion	65
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazo- lyl)ethenyl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazo- lyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethe-	

38

5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)- 8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cydohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13
--

[illegible]

aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	5
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	10
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	15
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	20
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	25
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	30
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	35
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	40
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	45
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	50
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	55
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	60
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion	65
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-	

- 5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-
5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
5 8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-
5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-
5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
15 8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-
dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
20 8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-
dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
25 8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-
5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
30 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-
8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-
35 5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
40 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-
5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
45 tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-
1,10-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
thylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
50 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
thylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-
1,10-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
55 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
thylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
thylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-
5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
60 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-
65 5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-

tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	5
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	10
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	15
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	20
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	25
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	30
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	35
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	40
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	45
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	50
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	55
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	60
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	65
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-	

10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-
101-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-
8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-
1-aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
thylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
thylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-
1-aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
thylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
thylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-
5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-
tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-
oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-
8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetrame-
thyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetrame-
thyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-
aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-
aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraame-

thyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetrame-	
thyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-	
aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	5
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-	
aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-tri-	
methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-	10
4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetrame-	
thyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-tri-	
methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	15
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-	
4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetrame-	
thyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-	20
cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-	
cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-	
13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	25
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-	
aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraame-	
thyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-	30
cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-	
13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-	
aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.	35
3. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens ein Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel I gemäß An-	
spruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.	
4. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.	40
	45
	50
	55
	60
	65

- Leerseite -